

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Division de Pneumologie

FACULTE DE MEDECINE
Prof. Alex F. MULLER
Dr Alain F. JUNOD, CC

ASPERGILLOSE PULMONAIRE SAPROPHYTE OU INVASIVE : PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jacques WACKER

de

GENEVE

Thèse No 3759

Texte condensé de la thèse No 3759 approuvée par la Faculté de médecine.
Des copies en microfilms du texte complet peuvent être obtenues auprès de la
Bibliothèque publique et universitaire de Genève.

Le texte complet peut être consulté à cette bibliothèque ou à la
Bibliothèque nationale suisse à Berne.

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Division de Pneumologie

FACULTE DE MEDECINE
Prof. Alex F. MULLER
Dr Alain F. JUNOD, CC

ASPERGILLOSE PULMONAIRE SAPROPHYTE OU INVASIVE : PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jacques WACKER

de

GENEVE

Thèse No 3759

Texte condensé de la thèse No 3759 approuvée par la Faculté de médecine.
Des copies en microfilms du texte complet peuvent être obtenues auprès de la
Bibliothèque publique et universitaire de Genève.
Le texte complet peut être consulté à cette bibliothèque ou à la
Bibliothèque nationale suisse à Berne.

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Alex F. Muller et Dr Alain F. Junod, Chargé de Cours, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 18 juin 1979

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3759



A MES PARENTS,

A FORCE 8,

Cette thèse est dédiée à deux professeurs exceptionnels qui ont profondément influencé mon éducation médicale, Homer Knizley et W. Jape Taylor, de la Faculté de médecine de l'Université de Floride, Gainesville, Floride, USA.

Nous rapportons l'observation de trois patients, emphysémateux sévères, ayant tous présenté un foyer pulmonaire avec image(s) cavitaire(s), des expectorations et des précipitines sériques positives pour *Aspergillus fumigatus*. L'étude de ces cas et la revue de la littérature confirment la difficulté du diagnostic différentiel entre une pneumonie aspergillaire invasive et l'atteinte aspergillaire saprophyte touchant soit un territoire infarcté, soit certaines bronches, à l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire d'une autre étiologie. Nous avons donc exclu de la discussion les autres formes d'infection aspergillaire telles que aspergillome, aspergillose broncho-pulmonaire, alvéolite allergique aspergillaire et aspergillose invasive des immunosupprimés.

Cas No 1 *Patient de 65 ans, ancien tabagique, bronchitique chronique, qui, 10 jours avant son admission, présente une thrombo-phlébite profonde gauche et une douleur pleurétique droite. La première radiographie pulmonaire ne montre que des signes d'emphysème. Au traitement initial d'héparine sont bientôt associés des corticostéroïdes en raison de la sévérité de la dyspnée. Un foyer de pneumonie du lobe supérieur droit motive l'arrêt des anticoagulants et l'instauration d'un traitement antibiotique. L'évolution du foyer en pneumonie nécrosante conditionne le passage à une thérapeutique à base d'Amphotéricine B (dose totale: 850 mg). Le patient décède 39 jours après son admission. L'autopsie montre d'anciennes embolies pulmonaires recanalisées, dans les lobes supérieur et inférieur droits. Le lobe supérieur droit est le siège d'un processus de pneumonie chronique, à l'intérieur duquel se trouvent une cavité en partie ré-épithélialisée et un abcès aspergillaire envahissant le parenchyme voisin.*

Commentaire: *Aspergillose pulmonaire invasive, localisée au lobe supérieur droit, après un traitement à l'Amphotéricine B. A noter la présence d'anciennes embolies pulmonaires, dont le rôle, dans la pathogénèse de l'affection, reste peu clair. Le patient avait reçu un traitement corticostéroïdien.*

Cas No 2 *Patient de 67 ans, ancien tabagique, emphysémateux, qui présente, 11 jours avant son admission, une phlébite du mollet gauche et une fièvre à 39°C. Le cliché d'entrée montre un infiltrat lobaire supérieur gauche, où va se constituer, sous antibio- et stéroïdothérapie, une cavité avec un niveau hydro-aérique. Sous un traitement d'Amphotéricine B (dose totale 382 mg), il développe un deuxième infiltrat à droite. L'autopsie, 35 jours après son admission, montre des embolies pulmonaires dans les deux lobes supérieurs, avec des cavités tapissées d'aspergillus dans les territoires infarctés, sans invasion parenchymateuse.*

Commentaire: *Aspergillose saprophyte ayant colonisé des infarctus pulmonaires.*

Cas No 3 *Patient de 68 ans, éthylique chronique, diabétique, taba-*

gique, qui, une semaine après une première admission pour un épisode de bronchite, est réhospitalisé à l'occasion d'un infiltrat du sommet gauche accompagné de plusieurs images cavitaires. Malgré un traitement de Pénicilline, l'état du malade se péjore graduellement et il décède brusquement, 38 jours après son entrée, d'une embolie aortique massive. L'autopsie montre, en plus d'une pneumonie dans un territoire d'emphysème centrolobulaire, de grandes cavités bronchiectasiques tapissées d'aspergillus.

Commentaire: Aspergillose saprophyte dans des bronchiectasies, accompagnant un foyer de bronchopneumonie d'une autre étiologie dans un territoire emphysémateux (pneumonie péribulleuse).

Discussion: La présence d'aspergillus fumigatus dans les expectorations et de précipitines sériques aspergillaires ne peut être considérée comme synonyme d'infection aspergillaire invasive. On cultive en effet ce champignon dans les expectorations de 7-16% des sujets fréquentant une clinique pulmonaire et chez 31% des patients atteints de bronchiectasies ou d'asthme. Quant aux précipitines, elles sont présentes dans le sérum de 1-3% de la population normale, 8-10% des pulmonaires chroniques (31% si bronchiectasies). Ainsi, à l'exception des cas d'immunosuppression active (leucémie en traitement, greffes rénales, par ex.), la positivité, de cultures d'expectorations ou des précipitines sériques, pour A. fumigatus, ne doit pas nécessairement entraîner l'approche thérapeutique agressive appliquée dans les cas d'aspergillose pulmonaire invasive. Nos trois cas montrent que, en présence de foyers pulmonaires cavitaires, de précipitines et de cultures positives pour A. fumigatus, de status immunitaire spontanément déficitaire ou influencé par la prise de corticostéroïdes, il existe trois formes d'atteintes anatomiques différentes. La revue des 18 travaux publiés depuis une trentaine d'années et consacrés à des "pneumonies aspergillaires primitives" chez des patients apparemment non immunosupprimés, ne permet pas non plus de retrouver des critères spécifiques qui sépareraient, avant l'examen anatomo-pathologique, les formes invasives des formes saprophytes. Cependant l'étude de cette littérature, englobant 28 patients (avec nos 3 cas), a permis de définir 3 facteurs de risque qui semblent favoriser la colonisation des bronches ou d'infarctus pulmonaires par l'A. fumigatus aussi bien que la forme pulmonaire invasive.

1) L'usage de stéroïdes et d'antibiotiques

Sydransky a montré que le macrophage alvéolaire était le principal défenseur contre les infections fongiques pulmonaires. Il a pu montrer qu'un traitement stéroïdien modifiait profondément la capacité du macrophage à phagocyter les spores aspergillaires. Ainsi, leur inhalation par des souris recevant des corticostéroïdes, entraînerait le développement d'une bronchopneumonie aspergillaire fatale, que les animaux contrôles survivaient sans séquelles pulmonaires. On sait aussi que, chez les patients immunosupprimés, la gravité et l'extension de la pneumonie aspergillaire sont fonctions de la dose des corticostéroïdes administrés. L'influence des antibiotiques sur l'atteinte aspergillaire, même si elle est reconnue

comme étant un facteur important par la plupart des auteurs, n'a pas encore reçu de support expérimental.

En incluant nos cas à ceux de la littérature, (28 patients au total), on retrouve 15 patients traités avec des stéroïdes, 23 traités par 2 antibiotiques ou plus. 27 patients ont reçu soit des stéroïdes, soit 2 antibiotiques ou plus, soit une combinaison des deux. Les études portant sur l'état immunitaire des patients sont rares (2 travaux) et ne permettent pas de tirer des conclusions générales. Deux de nos patients avaient des tests d'immunité cellulaire perturbés, spontanément chez l'un, cachectique; peut-être sous l'effet d'un traitement corticostéroïdien chez l'autre. Dans les deux cas l'atteinte aspergillaire était saprophyte.

2) Epoque de l'infection

Nos trois patients se sont infectés en hiver, époque où, comme en automne, la concentration des spores dans l'atmosphère est élevée. A part les deux cas de Leggat et Bariety, on retrouve cette influence saisonnière dans 10 travaux regroupant 16 patients. Cette notion est absente chez Kennedy, Darke, Cooper et Sawkar. Il est intéressant de noter que cette donnée ne figure pas dans les nombreux travaux consacrés à l'aspergillose invasive des immunosupprimés.

3) Maladies pulmonaires chroniques

Les spores aspergillaires ($3-4 \mu$) sont déposées dans tout l'arbre bronchique. Elles sont ramenées vers le larynx par l'escalateur muco-ciliaire. Chez les malades atteints de maladies pulmonaires obstructives, cette clearance muco-ciliaire est nettement diminuée. Cette constatation permet d'expliquer peut-être la plus grande fréquence de cultures d'expectorations positives et de précipitines aspergillaires dans le sérum de ces patients.

Nos trois cas souffraient d'emphysème et ils avaient tous des bronchiectasies. En les ajoutant aux autres cas publiés, on trouve chez 20 patients l'existence d'une maladie pulmonaire chronique, obstructive dans 16 cas ou d'une autre étiologie chez 4 patients.

Conclusion

Le problème du diagnostic différentiel de l'aspergillose pulmonaire invasive et saprophyte reste entier. En dehors du groupe de patients où une immunosuppression active est entreprise, ni l'atteinte radiologique, ni la présence d'A. fumigatus dans les expectorations, ni l'existence de précipitines aspergillaires sériques ne permettent de poser un diagnostic de certitude. Parmi les facteurs prédisposant à l'une ou à l'autre de ces atteintes aspergillaires, nous avons pu mettre en évidence, outre l'association avec un traitement stéroïdien et/ou antibiotique et une prédominance saisonnière, la présence d'une maladie pulmonaire chronique et en particulier d'une bronchopneumopathie obstructive.

Dans la mesure où nous ne disposons pas encore de moyens qui permettent de poser un diagnostic précis, il conviendrait de reconnaître la réalité de ce problème et, si possible, de limiter l'emploi des agents thérapeutiques impliqués dans la pathogénie de ces affections aux seules situations où leur indication est clairement posée.

	Cas No 1	Cas No 2	Cas No 3
Cultures <i>A. fumigatus</i>	4 fois +	9 fois +	3 fois +
Précipitines	+	+ puis +++	+++ puis +++
Stéroïdes (Equivalent prednisone, dose moyenne/j)	45 mg	30 mg	0
Antibiotiques (Nb)	2	2	2
Epoque de l'infection	nov-jan	oct-nov	mars-avril
Syndrome obstructif (Elements de diagnostic)	Radiologie Autopsie	Radiologie VEMS 755 ml (2470) CV 2030 ml (3760) VEMS/CV 40.5%(65.7%) Autopsie	Radiologie VEMS 1110 ml (2680) CV 2225 ml (2040) VEMS/CV 49.8%(65.7%) Autopsie
<u>IMMUNITE HUMORALE</u>			
Gamma-globulines	Normales	Normales	Normales
Immuno-globulines			
<u>IMMUNITE CELLULAIRE</u>			
Leucocytes (/mm ³)	13.960	23.300	10.880
Neutrophiles segmentés	50%	31%	45%
non segmentés	23%	63%	35%
Lymphocytes	24%	2%	14%
Tests de stimulation réponse à:			
PHA	} non effectués	faible	nulle
varidase		nulle	nulle
Candida		nulle	nulle
PPD		nulle	nulle
Aspergillus		faible	nulle
Tests cutanés réponse à:			
PPD	} non effectués	négatif (2 & 10 U)	négatif (2, 5 & 10 U)
Candida		négatif	non effectué
varidase		négatif	non effectué

